

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 17, 1979, pp. 573–580

Kontinuierliche intraoperative Meßwertregistrierung von Na^+ , K^+ und Ca^{++} mit Carrier-Membran-Disk-Elektroden

Von J. G. Schindler,

Medizinisches Zentrum für Theoretische Medizin, Institut für Angewandte Physiologie, Philipps-Universität Marburg/Lahn,

G. Stork,

Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg/Lahn,

R. Dennhardt,

Anästhesie-Zentrum, Philipps-Universität Marburg/Lahn,

W. Schäl, H.-E. Braun, K.-D. Karaschinski und W. Schmid,

Dr. E. Fresenius KG, Forschungsstelle Marburg/Lahn

(Eingegangen am 19. Dezember 1978/27. April 1979)

Zusammenfassung: Es wird die Anwendung eines zweikanaligen Durchflußmeßkopfes mit Carrier-Membran-Disk-Elektroden für die elektrochemische Ionen-Analyse von heparinisiertem Blut, Plasma oder Serum beschrieben und seine Leistungsfähigkeit diskutiert. Patientendirekte Meßkurven werden demonstriert.

Continuous intraoperative measurement of Na^+ , K^+ and Ca^{++} with carrier membrane disc electrodes

Summary: The application of a two-channel flow-through analyzer with carrier membrane disc electrodes for the electrochemical analysis of heparinized blood, plasma or serum is described, its capabilities discussed and results of direct patient measurements presented.

Einleitung

Obwohl *Cremer* schon 1906 an Glasmembranen ein pH-funktionelles Verhalten beschrieb (1), sollte es noch mehr als ein halbes Jahrhundert dauern, bis für die Medizin leistungsfähige ionenselektive Elektroden entwickelt werden konnten. Bereits spätestens mit den klassischen Versuchen von *Mc Lean* und *Hastings* (2,3,4) über das freie Calcium am isoliert schlagenden Froschherzen durfte klar sein, daß die Ionen-Aktivität und nicht die Konzentration als entscheidende Kenngröße für viele physiologische Regulationsmechanismen zu betrachten ist. Ionenaktivitäten können aber nur mit elektrochemischen Sensoren gemessen werden. Trotz der eindrucksvollen Arbeiten von *Eisenman* et al. über den Alkali-fehler von pH-Glasmembranelektroden (5) und der

Suche nach leistungsfähigen ionenselektiven Glasmembranen (5,6) war erst die Möglichkeit einer calcium-selektiven Serummessung mit der Verwendung eines geladenen Liganden nach *Ross* (7) – Ca-Salz der Di-*decylphosphorsäure* in *Dioctylphenylphosphonat* – in Flüssigmembran-Elektroden gegeben. *Simon* et al. führten *Valinomycin* und *Nonactin* als Träger-Antibiotika für Elektrodenmembranen (8–13) ein. Fußend auf den Erkenntnissen über die antibiotischen Metallkomplexe und auf der Basis von Modellberechnungen (14) synthetisierte die Züricher Arbeitsgruppe um *W. Simon* (15,16) neutrale Kationen-Carrier (17) vom Typ der *Dioxakorksäure*- und *Dioxaazelaensäurediamide* für Alkali- und Erdalkali-Ionen. Auf den technischen Neuentwicklungen der PVC-Ionenaustauscher-Membranen nach *Moody, Oke & Thomas* (18) und dem Ver-

zucht auf eine elektrolytische Membrankontaktierung bei der Drahtüberzugelektrode nach *Cattrall, Freiser* et al. (19,20) aufbauend wurde unter Berücksichtigung der besonderen Gegebenheiten bei Messungen in Körperflüssigkeiten wie Blut (21), Plasma (21), Serum (21, 22, 23, 24), Pankreassaft (25, 26), Speichel (27) die Disk-Elektrode mit (28) und ohne O_2 -Reaktionsbarriere (29, 30) konstruiert, sowie ein Multimeßsystem zur Analyse strömender Flüssigkeiten und Gase mit in Reihe geschalteten Sensoren entwickelt (31), das biokompatibel an Dialyse- (32) oder Ultrafiltrationskammern (33) gekoppelt werden kann.

Im folgenden wird die Anwendung eines zweikanaligen Durchflußmeßkopfes für die elektrochemische Ionen-Analyse von heparinisiertem Blut, Plasma oder Serum beschrieben und seine Leistungsfähigkeit diskutiert. Patientendirekte Meßkurven werden demonstriert.

Eine Übersicht über die Konstruktion anderer ionenselektiver Elektroden findet sich bei *J. Koryta* (57).

Technik und Methodik

Das elektroanalytische Durchfluß-Meßsystem (Abb. 1) besteht aus einem Kunststoff- oder Metallrahmen mit eingesetzten parallelepipedischen Isolierkörpern aus Polypropylen, Hart-PVC, Acrylgas oder PTFE, in die beidseits kreisrunde, wannenförmig abgeflachte Durchflußkammern eingefräst sind, so daß zwecks höheren Probendurchsatzes in der klinisch-chemischen Labor-diagnostik parallel ein zweikanaliger Betrieb aufrecht erhalten werden kann.

Ca^{++} -, K^+ - und Na^+ -selektive Disk-Elektroden mit O_2 -unabhängigem $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{Pt}$ -Festkontakt (Abb. 1) sind in Reihe geschaltet und werden über radiale Kanäle angeströmt. Die ionenselektive Mehrfachmeßkette wird beidseits durch eine Ag/AgCl -Bezugselektrode mit 3 mol/l KCl -Referenz-Elektrolyten über einen Stromschlüsselkontakt-Stecker mit mikrogekerbtem PTFE-Stopfen als monokapillarer Stromschlüsselkontaktzone komplettiert. Die ionenselektiven Kunststoffe aus PVC mit dem Träger-Antibiotikum Valinomycin (Abb. 2/2 und 2/3) für K^+ (34) und synthetischen neutralen Carrier (17) (Abb. 2/1) für Ca^{++} (31) und Na^+ (22) werden leckpotentialsicher auf dem acrylgasummantelten Festkontakt mit O_2 -Reaktionsbarriere vergossen, die durch Aufschmelzen von AgCl auf Pt hergestellt wird. Durch die Aufnahme von ESCA-Spektren konnte bewiesen werden, daß bei diesem Aufschmelzvorgang tatsächlich ein Gemisch aus Ag und AgCl entsteht (28).

Die Träger-Antibiotika Valinomycin und Nonactin sind makrocyclische neutrale Moleküle mit lipophiler Hülle und endohydrophilem Hohlraum, in den das Ion unter Abstreifen seiner Hydrathülle eintritt (Abb. 2/3). Im Valinomycin, einem zyklischen Depsipeptid, wechseln *D*- und *L*-Konfigurationen paarweise ab, wobei die Valine auch wiederum je zur Hälfte *D*- und *L*-Konfigurationen angehören (Abb. 2/2) (35, 36). Ringflexibilität, niedrige Aktivierungsbarriere und hohe Ionenaustauschgeschwindigkeit (37, 38) bei nur geringer Transportkonkurrenz durch Na^+ , Ca^{2+} und Mg^{2+} kennzeichnen beide Carrier-Antibiotika.

Aus Markierungsexperimenten kann geschlossen werden, daß der Ionentransport durch Valinomycin und Makrotetrolide an Modellmembranen nach dem Träger-Staffetten-Mechanismus stattfindet, der möglicherweise an dünnen biologischen Membranen zu einem reinen freien Träger-Mechanismus entartet (39).

Der geringe Unterschied in den Ionenradien von K^+ und NH_4^+ erhöht die Querempfindlichkeit von Valinomycin und Nonactin für diese Ionen. Sechs Ligandsauerstoffatome im Valinomycin komplexieren K^+ (40) und acht im Nonactin NH_4^+ (41). Durch Inkorporierung in eine PVC-Membran unter Verwendung geeig-

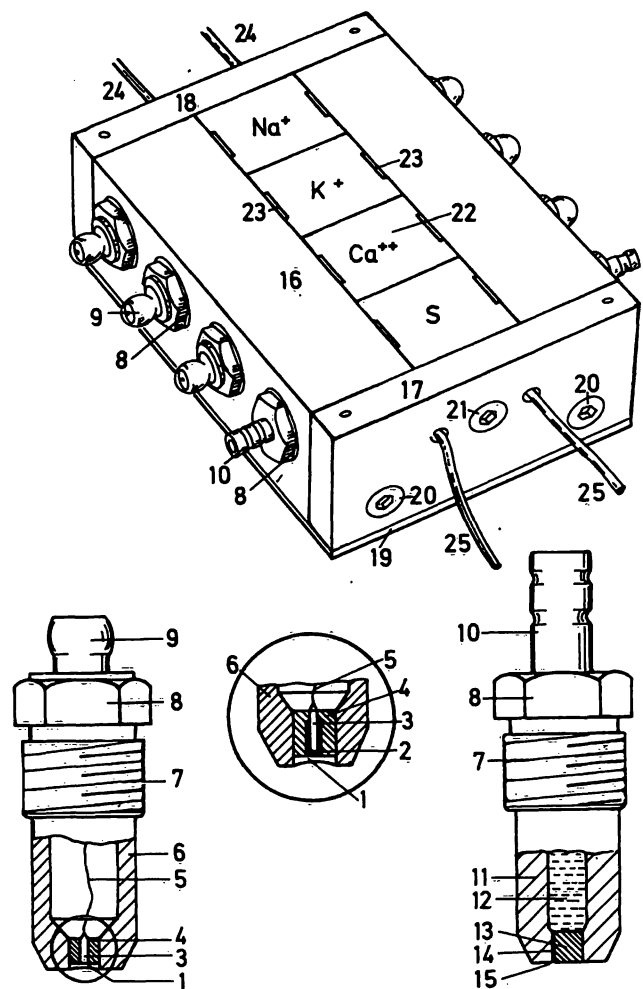
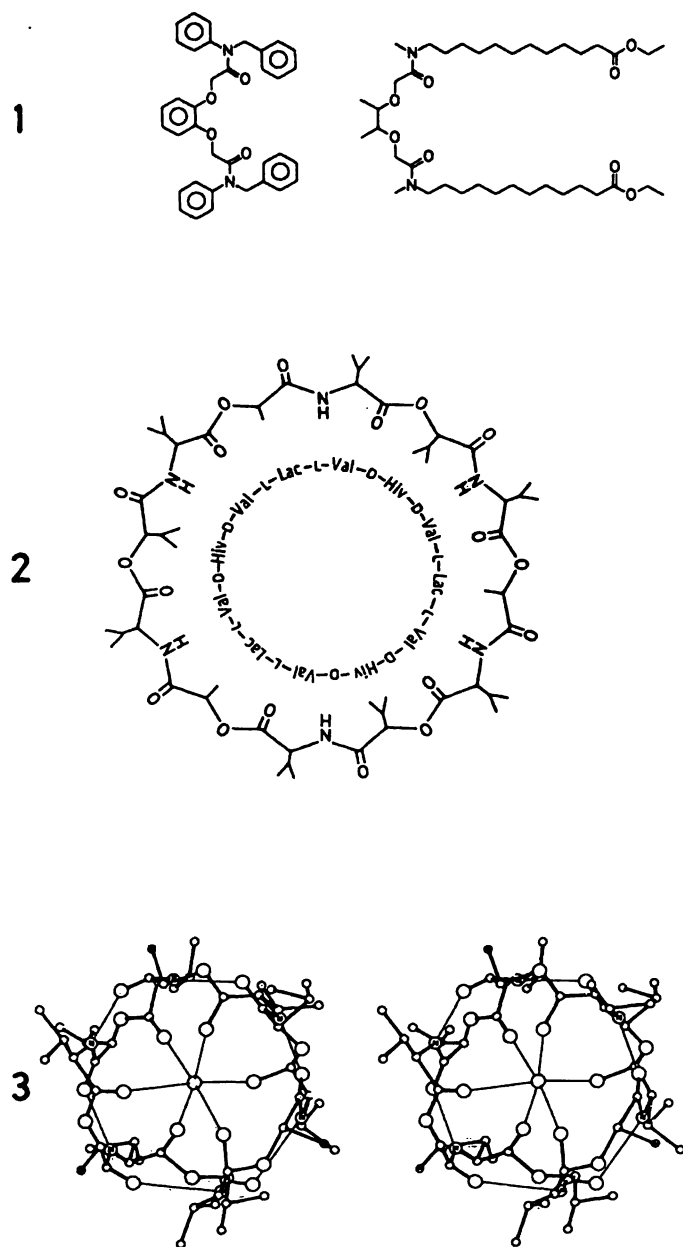


Abb. 1. Zweikanaliges elektroanalytisches Durchfluß-Meßsystem zur Hämoanalyse von Na^+ , K^+ und Ca^{++} .

Oben: Gesamtansicht des zweikanaligen ionenselektiven Meßsystems

Unten:

- Links: Sensor ohne O_2 -Reaktionsbarriere
- Mitte: Festkontakt mit O_2 -Reaktionsbarriere
- Rechts: Stromschlüsselkontakt-Stecker
- 1. Ionenselektive Carrier-PVC-Membran
- 2. O_2 -Reaktionsbarriere aus Ag/AgCl -Aufschmelzung
- 3. Pt -Draht
- 4. Acrylgasummantel
- 5. PTFE-isolierte versilberte Cu-Litze
- 6. Elektrodenkörper aus PTFE
- 7. Gewinde
- 8. Sechskant
- 9. Steckkontakt
- 10. Anschlußstutzen für den Verbindungsschlauch zum Vorratsgefäß für die Bezugslösung mit der Referenzelektrode
- 11. PTFE- oder Acrylgas-Wandung
- 12. Referenz-Lösung
- 13. Mikrogekerbter PTFE-Stopfen
- 14. Mikrokerbe
- 15. Stromschlüssel-Kontaktzone
- 16. Metall- oder Kunststoffrahmen
- 17. Andruckplatte
- 18. Gegendruckplatte
- 19. Bodenplatte
- 20. Führungsschrauben
- 21. Andruckschraube
- 22. Parallelepipedischer Isolierkörper aus Polypropylen, Hart-PVC, Acrylgas oder PTFE
- 23. Durchflußkammer
- 24. Zufluß
- 25. Abfluß

Abb. 2. Neutrale Carrier für Na^+ , K^+ und Ca^{++} .

1. Synthetische neutrale Carrier (17) für Na^+ (links) und Ca^{++} (rechts)
2. Valinomycin (50) (Lac = Lactat; Hiv = Hydroxyisovalerat)
3. Stereoaufnahmen eines Modells des Kalium-Valinomycin-Komplexes mit den sechs das zentrale Metallion umgebenden Sauerstoffatomen. (40)

neter Weichmacher bzw. Weichmacherkombinationen (34, 42, 52) läßt sich eine monatelange Funktionstüchtigkeit derartiger Elektroden-Membranen erzielen.

Ausgehend von den an antibiotischen Metallkomplexen gewonnenen Erkenntnissen wurden auf der Basis von Modellberechnungen (14) offenkettige Kationen-Carrier vom Typ der Dioxakorksäure- und Dioxazelaensäurediamide synthetisiert (15, 16, 17). Sie Selektierung von Erdalkali-Kationen erfordert eine Reduzierung der Ligandhülle, im Verhältnis zu Alkaliionen eine höhere Anzahl von Koordinationsstellen – Repulsion der Elektronenhüllen koordinierender Atome – und ein höheres Dipolmoment der Ligandgruppen (14).

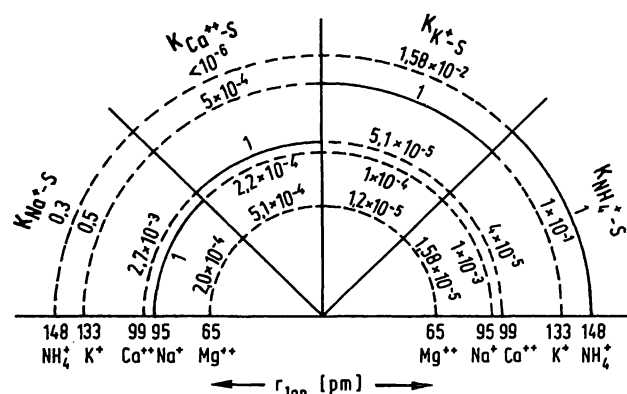


Abb. 3. Ionenselektivität der Carrier-Membranen

Membrankomponenten der verwendeten Membransysteme:

Na^+ -selektive Membran (22)

1. Synthetischer neutraler Na^+ -Carrier (17)
2. Tris (2-ethylhexyl)-phosphat
3. PVC
4. Cyclohexanon

Ca^{++} -selektive Membran (31)

1. Synthetischer neutraler Ca^{++} -Carrier (17)
2. *o*-Nitrophenyl-*n*-octylether
3. Natriumtetraphenylborat
4. PVC
5. Cyclohexanon

K^+ -selektive Membran (34)

1. Valinomycin (Carrier-Antibiotikum)
2. Dinonylphthalat
3. Diphenylether
4. Tris (2-ethylhexyl)-phosphat
5. PVC
6. Cyclohexanon

NH_4^+ -selektive Membran (52)

1. Nonactin (Carrier-Antibiotikum)
2. Tris (2-ethylhexyl)-phosphat
3. Diphenylether
5. Cyclohexanon

Ligand- und Lösungsmittelkombinationen ähnlicher Ionenselektivitätssequenz erweisen sich zur Herstellung leistungsfähiger Sensoren als vorteilhaft (43).

Die Selektivitätskoeffizienten der verwendeten Membransysteme als quantitative Elektrodenkennzahlen sind in Abb. 3 und 4 zusammengestellt. Sie wurden nach dem Prinzip der Veränderung der Meßionenaktivität bei konstant gehaltener Störionenaktivität bestimmt (22, 31, 34). Aktivitätskoeffizienten und Ionenaktivitäten sind hierfür näherungsweise nach der *Debye-Hückel*-Theorie unter Verwendung der *Kielland*'schen Formel (44) berechnet. Aus den Selektivitätskoeffizienten für die Kationen-Carrier-Membranen geht hervor, daß die Selektivität der Sensoren unter Berücksichtigung der Ionenladung eine Funktion des Ionenradius ist (Abb. 3). Je größer der Unterschied in den Ionenradien von Meßion zu Störion ist, desto drastischer wird das Störion diskriminiert. Die nicht diesem Verhalten folgende Selektivität der pCa-Disk-Elektrode gegenüber K^+ wird durch das in die Membranphase eingebrachte Natriumtetraphenylborat (Kalignost der Firma Riedel de Haën) bestimmt. Die Inkorporation von lipophilen Anionen wie Tetraphenylborat in Me^{++} -selektive Membranen senkt die Anioneninterferenz des Sensors (17, 45). Die Meßfühler des nach dem Baukastenprinzip konzipierten Multimeßsystems lassen sich trocken lagern und werden vor Inbetriebnahme mit einer für jedes Meßion 10^{-1} mol/l Lösung vorconditioniert (vorperfundiert).

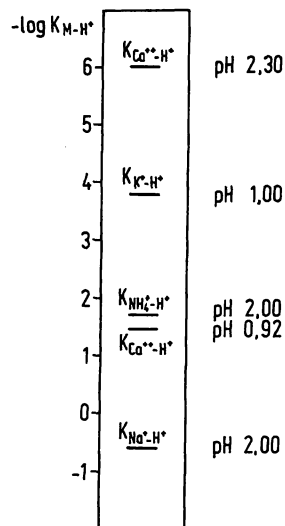


Abb. 4. Protonenselektivität der Carrier-Membranen.

Das gemessene Selektivitätsverhältnis K_{M-S} (Meßion-Störion) bezieht sich auf den am rechten Diagrammrand angegebenen pH-Wert. Die Bezeichnung Selektivitätskonstante ist zwar üblich, aber sollte besser durch den Ausdruck Selektivitätsverhältnis ersetzt sein, da diese quantitative Elektrodenkennzahl eine Funktion der absoluten Ionenstärken von Störion zu Meßion darstellt (vgl. Protonenselektivität der Ca^{++} -selektiven Membran bei pH 2,30 und pH 0,92).

Resultate

Das ionenselektive Mehrfachmeßsystem wird mit wäßrigen, dem Blut hinsichtlich der Kationen vergleichbaren Standards kalibriert. Das Meßgut passiert bei einer vorzugsweisen Durchflußgeschwindigkeit von 10 bis 100 $\mu\text{l}/\text{min}$ zuerst die Sensoren und nachfolgend die Stromschlüsselkontaktzone, so daß die Präzision der Messung nicht durch die Stromschlüsselkontamination beeinträchtigt werden kann. Wenn die Impedanzwandlung am Elektrodenkopf unter Ausschaltung der Kabelkapazität erfolgt, betragen die Einstellzeiten der hier eingesetzten Membransysteme (22, 31, 34) für Ca^{++} 1 s, für K^+ 3 s und Na^+ 5 s. Im Hinblick auf die Ansprechzeiten werden die Sensoren in der Reihenfolge für Na^+ , K^+ und Ca^{++} angeströmt. Unter Berücksichtigung des Probentransportes liegt die Meßzeit des Gesamtsystems bei einer Durchflußgeschwindigkeit von 70 $\mu\text{l}/\text{min}$ im Bereich von 20–30 s. Die Signalauswertung erfolgte mit Digitalelektrometern DE 751 der Fresenius Apparatebau KG in Bad Homburg v.d.H. und die Meßwertdokumentation über BCD-Elektrometerausgänge durch einen Mehrkanaldrucker oder angeschlossenen Mehrfachschreiber.

Die *Nernst*-Gleichung gilt für elektrochemische Gleichgewichtszustände:

Ionen Elektrodenphase \rightleftharpoons Ionen Lösungsphase

$$E = E' \pm 2,303 \frac{RT}{z_m F} \log a_m$$

Das Vorzeichen vor dem *Nernst*-Faktor ist positiv für Kationen und negativ für Anionen.

- E Elektrodenpotential
- E' Standardmeßkettenpotential
- 2,303 Umrechnungsfaktor vom natürlichen in den dekadischen Logarithmus
- R Gaskonstante
- T Temperatur in K
- z_m Ionenladung-Meßion
- F *Faraday*-Konstante
- a_m Meßionenaktivität

Die Elektrodensteilheit aller Sensoren beträgt in reinen Meßionenlösungen vorzugsweise mehr als 97% des theoretischen *Nernst*-Faktors. Die Querempfindlichkeit eines Sensors kann in einer auf *Nikolsky* (46) zurückgehenden empirischen Gleichung berücksichtigt werden:

$$E = E' \pm 2,303 \frac{RT}{z_m F} \log [a_m + \sum_{a_s} K_{M-S} (a_s)^{z_m/z_s}]$$

- a_s Störionenaktivität
- K_{M-S} Selektivitätsverhältnis Meßion (M)/Störion (S)
- z_s Ionenladung Störion

Zur Vermeidung einer Isothermenschnittpunktskalibrierung empfiehlt es sich, die Messungen bei konstanter Temperatur durchzuführen. Bei klinisch-chemischen Analysen heparinisierten Blutes wird gleichzeitig mit einer Zweipunktkalibrierung ein vollständiges Auswaschen von Erythrocyten aus dem Kanalsystem gewährleistet, so daß keine Agglutinationsreaktionen durch Blutgruppeninkompatibilitäten verschiedener Proben eintreten können. Um bei der Aufbereitung zu Plasma oder Serum Veränderungen des freien Calciums zu vermeiden, ist eine aufwendige anaerobe Probenvorbereitung (23, 24) erforderlich. Dies entfällt, wenn eine unmittelbare Messung im heparinisierten (Voll-) Blut durchgeführt wird. Hinsichtlich des freien Calciums existiert ein Konkurrenzverhalten mit den Protonen um die freien Valenzen der Proteine, denn Variationen im pH-Wert durch respiratorische oder metabolische Alkalosen sind der pathophysiologische Hintergrund alkalotischer Tetanien durch Hyperventilation mit gesteigerter Abatmung von CO_2 besonders bei vegetativer Dysregulation, Salzsäureverlust nach langdauerndem oder häufigem Erbrechen bzw. Magenausheberung und Bicarbonatinfusionen zur Korrektur schwerer Acidosen z. B. bei urämischen Patienten mit Hypocalcämie (47).

Außer für die patientennahe und -direkte intensivmedizinische Bestimmung der Kationen bietet sich dieses elektroanalytische Meßverfahren für die klinisch-chemische Analytik an (Tab. 1).

Bei kontinuierlichen Meßverfahren am Patienten in Analogie zu der bereits eingeführten fortlaufenden Kontrolle anderer wichtiger physiologischer Meßdaten – EKG, Blutdruck, Puls, Atmung und Temperatur – läßt sich

Tab. 1. Quantitative Elektrodenkennzahlen für die Hämoanalytik

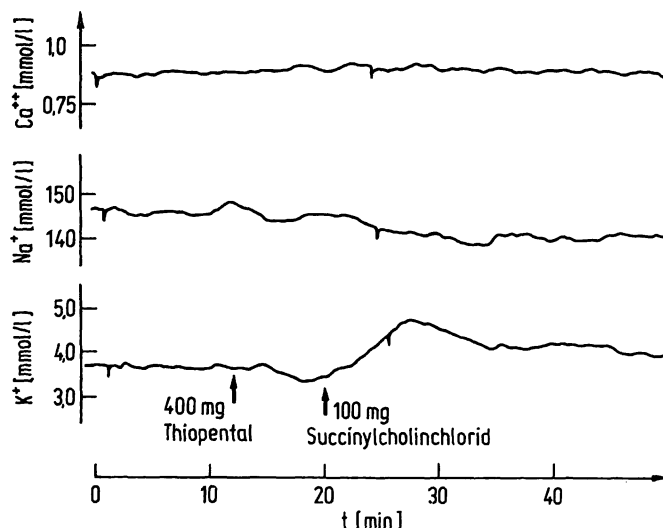
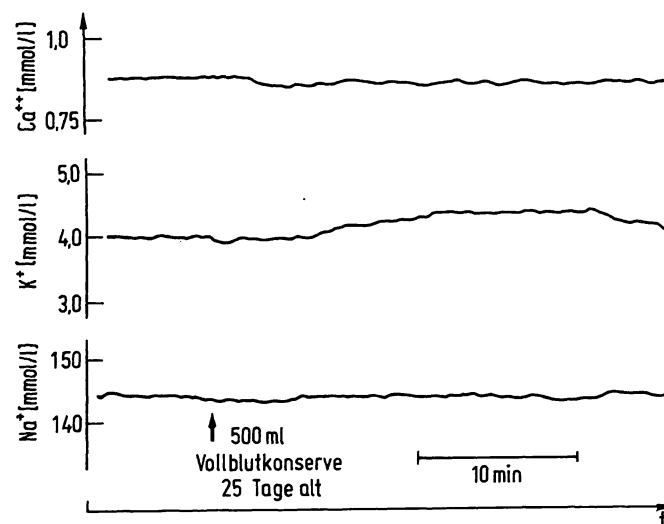
	Na^+	K^+	Ca^{++}
Präzision in der Serie (VK)	0,3%	0,3%	0,8%
Abweichung von Meßsystem zu Meßsystem	0,2%	0,4%	0,8%
Abweichung Blut-Plasma	0,4%	0,5%	1,0% ⁺

⁺Beim Vergleich $\text{pCa}_{\text{Blut-Plasma}}$ ist streng anaerobes Arbeiten erforderlich, da eine pH-Verschiebung während der Probenaufbereitung eine Veränderung des freien Calciums nach sich zieht; denn Ca^{++} -Ionen und Protonen konkurrieren um die freien Valenzen der Proteine (vgl. Pathophysiologie der alkalotischen Tetanien). Ferner ist zu berücksichtigen, daß Heparin einen Ca^{++} -bindenden Effekt aufweist.

durch eine Einpunktkalibrierung mit Standardkurven-parallelverschiebung eine Drift kompensieren. Beispiele für on-line-Messungen am Patienten bei Narkoseeinleitung bzw. während intraoperativ durchgeführter Bluttransfusion sind in Abbildung 5 und 6 dargestellt.

Über ein Kathetersystem zur extrakorporalen intravasalen Heparinisierung (53) wurde den Patienten mittels Rollpumpe kontinuierlich Blut entnommen und nach Passage des Meßsystems wegen noch unzureichender Kenntnisse über die toxikologischen Eigenschaften verschiedener Membrankomponenten ionenselektiver Kunststoffe und unbekannter Sterilisierungsmöglichkeiten verworfen. Eine Reinfundierung des Blutes unter Antagonisierung mit Protaminchlorid ist nur durch biokompatible Ankopplung dieses elektroanalytischen Meßsystems an Dialyse- (32) oder Ultrafiltrationskammern (33) unter Beachtung steriler Kautelen möglich.

Auf Abbildung 5 ist das Verhalten der Calcium-, Natrium- und Kalium-Konzentrationen während einer Narkoseeinleitung dargestellt. Für das bei diesem Versuch verwandte Meßsystem betragen die Einstellzeiten der Sensoren unter Einbeziehung des zuführenden Schlauchsystems etwa 45 s. Die Kalium-Konzentration fällt nach der intravenösen Applikation von 400 mg Thiopental um 0,35 mmol/l ab; nach Gabe von 100 mg Succinylcholinchlorid steigt K^+ um 1,4 mmol/l an, um sich dann allmählich wieder dem Ausgangswert zu nähern. Diese Erhöhung des Serum-Kaliums in der Einleitungsphase der Narkose ist beschrieben (48, 49). Ca^{++} erhöht sich während der Einleitung geringfügig. Sehr deutlich ist zu sehen die zum K^+ gegenläufige Bewegung des Na^+ . Ausgehend von Werten um 145 mmol/l fällt Na^+ auf etwa 140 mmol/l ab. Dies ist erklärlich: die durch das Succinylcholinchlorid bedingte Depolarisation führt zu einer Verschiebung von intrazellulärem K^+ in den extra-

Abb. 5. Kontinuierliche Messungen von Na^+ , K^+ und Ca^{++} während der Einleitungsphase einer Narkose.Abb. 6. Kontinuierliche Registrierung von Na^+ , K^+ und Ca^{++} während einer Operation mit schneller Bluttransfusion.

zellulären Raum und parallel dazu erhöht sich der Na^+ -Influx in das intrazelluläre Kompartiment.

In Abbildung 6 ist die fortlaufende Registrierung von Na^+ , K^+ und Ca^{++} im Verlauf einer Operation dargestellt. Durch rasche Infusion (20 min) einer 23 Tage alten Vollblutkonserve kam es zu einem allmählichen Anstieg der K^+ -Konzentration um 0,4 mmol/l; der gleichzeitig eintretende leichte Abfall der Ca^{++} -Konzentration ist auf den Einfluß eines citrathaltigen Stabilisators zurückzuführen. Die Na^+ -Konzentration blieb währenddessen weitgehend unverändert.

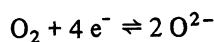
Diskussion

Für die praktische und theoretische Medizin eröffnet sich ein weites Einsatzgebiet durch die Möglichkeit kontinuierlicher Untersuchungen. Ferner besteht außer für

die chemische Analytik Interesse auf den Gebieten der physikochemischen Forschung, industriellen Prozeßkontrolle und des Umweltschutzes. Die gravitationsunabhängige Funktionsweise dieser Sensoren ist für die Raumfahrtmedizin attraktiv.

Bei Disk-Elektroden mit Direktkontaktierung der ionenselektiven Carrier-Membran an einer acrylglasummantelten Pt-Drahtstirnfläche wird am Festkontakt eine O_2 -Reduktion mit Potentialanstieg verursacht (28), so daß zwar punktuelle Serummessungen unter Zuhilfenahme einer Einpunktzwischenkalibrierung (22) möglich sind, aber Messungen im heparinisierten Blut nur unter Zuhilfenahme einer aufwendigen Technologie nach dem Prinzip der Zwischenträgeranalyse (Dialyse) (32) mit Oxygenatorschlauchsystem, wie es auch bei Messungen im fortlaufend aus dem Blut gewonnenen Ultrafiltrat (33) Anwendung findet, oder Oxygenatorpumpe ausführbar sind (konstanter $p\text{O}_2$).

Die Entwicklung eines elektroanalytischen Meßsystems für Ionen im Blut erfordert daher einen Meßfühleraufbau mit O_2 -Reaktionsbarriere am Festkontakt. Um die Reaktion



am elektronenleitenden Pt-Festkontakt zu unterbinden, ist die Einfügung einer als Sauerstoffreaktionsbarriere fungierenden Zwischenschicht auf Ionenleiterbasis erforderlich, indem bei den hier vorliegenden Sensoren durch Aufschmelzen von AgCl auf Pt ein glasflußartiger Überzug gebildet wurde.

Die auf Ionenleitung beruhende elektrische Leitfähigkeit des Ag/AgCl/Pt-Festkontaktes ist zwar sehr gering, jedoch werden bei Anwendung einer Meßschaltung mit entsprechend hohem Eingangswiderstand noch keine Beeinträchtigungen der Ionenempfindlichkeit festgestellt, sofern der Quellenwiderstand der Meßkette noch um drei Größenordnungen unter dem Eingangswiderstand der Meßschaltung liegt. Dadurch kann der Meßfehler kleiner als 0,1% gehalten werden.

$$\text{Prozentualer Fehler} = \frac{R_Q}{R_E + R_Q} \times 100$$

R_E Eingangswiderstand der elektronischen Meßschaltung

R_Q Quellenwiderstand (Summe der Meßkettenwiderstände)

Nach den Ergebnissen der Versuche braucht die O_2 -Reaktionsspererschicht aus aufgeschmolzenem Ag/AgCl und die ionenselektive Carrier-Membran offenbar kein identisches Ion für den Ladungstransfer aufzuweisen. Analoges gilt für die Phasengrenze vom festen Ionenleiter zum elektronenleitenden Pt.

Vom gerinnungsphysiologischen Standpunkt aus betrachtet sind Carrier-Kunststoffmembranen ionenselektiven Glasmembranen überlegen, da bei in vitro-Berührung des Blutes mit elektronegativen benetzbaren Glasoberflächen durch Umwandlung von inaktivem in aktiven Faktor XII als initiale Reaktion der endogene Blutgerinnungsmechanismus in Gang gesetzt werden kann. Abgesehen davon sind bis heute für physiologische Messungen nur protonen- und natriumionenselektive Glasmembranen zur Analyse des Blutes einsetzbar. Die bisher verfügbaren kaliumselektiven Glasmembranen weisen eine zu geringe Natriumdiskriminierung auf (17).

Die Verwendung eines Festelektrolyten sichert den Ableitkontakt vor Austrocknungserscheinungen. Die Membranherstellung durch direktes Vergießen ohne nachträgliche Bearbeitung wie Verkleben oder Abdichten mit O-Ringen an der Membranperipherie vermeidet „memory“-Effekte und gewährleistet eine leckpotentialsichere Verankerung auf dem Acrylglasumantel des Festkontaktes. Eine Kaltverformung der Membran bei üblichen Druckschwankungen im System durch Rollenpumpenbetrieb ist kaum zu erwarten.

Die zur Meßflüssigkeit hin konkave Sensoroberfläche fördert im Zusammenhang mit der strömungsgünstigen Geometrie der Meßkammer die Ausbildung einer stationären über die äußere *Helmholtz*-Fläche hinausreichenden Schicht der Probenflüssigkeit, wodurch elektrokinetische Potentiale durch die Relativbewegung der diffus ins Lösungsinere reichenden Überschußladungen gegenüber der festen Wand vermieden werden, sofern die Meßlösung eine Leitfähigkeit mit im Blut vorkommenden Ionenstärken aufweist.

Die bisher vorzugsweise angewandten Methoden wie Flammenphotometrie und Atomabsorptionsspektrophotometrie zur Bestimmung der Kationen im verdünnten Serum sind durch aufwendige Probenvorbereitung und diskontinuierliche Bestimmung gekennzeichnet. Im Hinblick auf diese Nachteile wurde zumindest für den Bereich der Intensivmedizin zunehmend die Forderung gestellt, Analysenwerte mittels entsprechender Sensoren direkt und bei Bedarf kontinuierlich am Patienten analog zu der bereits eingeführten Kontrolle anderer wichtiger physiologischer Meßdaten – EKG, Blutdruck, Puls, Atmung, Temperatur – zu messen. Es erscheint möglich, dieses direktpotentiometrische Meßsystem mit schneller Ansprechzeit für Ionenbestimmungen im Blut wegen seiner kompakten Bauweise bei kleinstem Probenvolumen als „bedside-analyser“ zur ständigen automatischen Überwachung einzusetzen.

Prinzipiell sollte es möglich sein, derartige Meßeinrichtungen in einen geschlossenen Regelkreis zwischen Patient und Therapiegerät zur computer- oder mikroprocessor-gesteuerten Behandlung (Infusion, Medikamentenapplikation) zu integrieren (51).

Auf breiterer Basis könnte in naher Zukunft seine Domäne in der patientennahen intensivmedizinischen Schnellbestimmung von Na^+ , K^+ und Ca^{++} des Blutes liegen.

In das elektroanalytische Multimeßsystem lassen sich ein Cl^- -selektiver Sensor (54) und elektrochemisch-enzymatische Meßverfahren für Harnstoff (55) sowie Glucose (56) einbeziehen (siehe l.c. (32)).

Das Forschungsprojekt „Medizinische Elektroanalytik“ wird durch das Bundesministerium für Forschung und Technologie der Bundesrepublik Deutschland und durch die Dr. E. Fresenius Chemisch-pharmazeutische Industrie KG Apparatebau KG in Bad Homburg v.d.H. gefördert.

Herr Prof. Dr. W. Simon/ETH Zürich stellte freundlicherweise die synthetischen neutralen Carrier für Ca^{++} und Na^+ zur Verfügung.

Literatur

1. Cremer, M. (1906), *Z. Biol.* 47, 562–608.
2. Mc Lean, F. C. & Hastings, A. B. (1934), *J. Biol. Chem.* 107, 337–350.
3. Mc Lean, F. C. & Hastings, A. B. (1935), *Amer. J. Med. Sci.* 189, 601–613.
4. Mc Lean, F. C. & Hastings, A. B. (1935), *J. Biol. Chem.* 108, 285–322.
5. Eisenman, G., Rudin, D. O. & Casby, J. U. (1957), *Science* 126, 831–834.
6. Eisenman, G. (1962), *Biophys. J.* 2, 259–323.
7. Ross, J. W. (1967), *Science* 156, 1378–1379.
8. Štefanac, Z. & Simon, W. (1966), *Chimia* 20, 436.
9. Pioda, L.A.R., Wipf, H.-K. & Simon, W. (1968), *Chimia* 22, 189–191.
10. Pioda, L.A.R., Wachter, H. A., Dohner, R. E. & Simon, W. (1967), *Helv. Chim. Acta* 50, 1373–1376.
11. Wipf, H.-K., Pioda, L.A.R., Štefanac, Z. & Simon, W. (1968), *Helv. Chim. Acta* 51, 377–381.
12. Pioda, L.A.R., Stankova, V. & Simon, W. (1969), *Anal. Lett.* 2, 665–674.
13. Scholer, R. P. & Simon, W. (1970), *Chimia* 24, 372–374.
14. Morf, W. E. & Simon, W. (1971), *Helv. Chim. Acta* 54, 2683–2704.
15. Ammann, D., Pretsch, E., & Simon, W. (1973), *Helv. Chim. Acta* 56, 1780–1787.
16. Ammann, D., Bissig, R., Güggi, M., Pretsch, E., Simon, W., Borowitz, I. J., Weiss, L. (1975), *Helv. Chim. Acta* 58, 1535–1548.
17. Ammann, D., Bissig, R., Cimerman, Z., Fiedler, U., Güggi, M., Morf, W. E., Oehme, M., Osswald, H., Pretsch, E. & Simon, W. (1976): Synthetic Neutral Carriers for Cations. In: Kessler, M., Clark, L. C., Lübbbers, D. W., Silver, I. A. & Simon, W. eds.: *Ion and Enzyme Electrodes in Biology and Medicine*. Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 22–37.
18. Moody, G. J., Oke, R. B. & Thomas, J. D. R. (1970), *Analyst* 95, 910, zit. nach Moody, G. J. & Thomas, J. D. R. (1971), *Selective Ion Sensitive Electrodes*. Watford: Merrow Publishing Co. Ltd., England.
19. Cattrall, R. W. & Freiser, H. (1971), *Anal. Chem.* 43, 1905–1906.
20. James, H., Carmack, G. & Freiser, H. (1972), *Anal. Chem.* 44, 856–857.
21. Schindler, J. G., Sailer, D., Berg, G. & Röder, G. (1979), *Biomed. Techn.*, im Druck.
22. Schindler, J. G., Dürri, H. K., Riemann, W., Braun, H.-E. & Kellner, V. (1978): *Biomed. Techn.* 23, 45–47.
23. Maier, H., Röckel, A., Heidland, A., Schneider, D., Steffen, Ch., Aziz, O., Dennhardt, R., Lindt, H.-O. & Schindler, J. G. (1978), *Res. Exp. Med.* 172, 75–81.
24. Maier, H., Röckel, A., Schmid, G. & Heidland, A. (1978), *Res. Exp. Med.* 173, 297–299.
25. Steffen, Ch., Schindler, J. G. & Aziz, O. (1976): *Biomed. Techn.* 21, 188–189.
26. Steffen, Ch. & Schindler, J. G. (1977), Calcium Movements in Dog Exocrine Pancreas: Influence of Secretin and Pancreozymin. 18. Spring-Meeting, March 16–18, 1977, in Mainz. Abstracts: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, Suppl. II to Vol. 297 (1977), R42, 167.
27. Maier, H., Coroneo, M. T., Heidland, A. & Wiegand, M. E. (1978): *Laryngol. Rhinol.* 57, 1013–1017.
28. Schindler, J. G., Stork, G., Strüh, H.-J., Schmid, W. & Karaschinski, K.-D., *Z. Anal. Chem.*, im Druck.
29. Schindler, J. G. & Riemann, W. (1975), *Biomed. Techn.* 20, 75–76.
30. Schindler, J. G. & Riemann, W. (1975), *Biomed. Techn.* 20, 76–77.
31. Schindler, J. G. (1977), *Biomed. Techn.* 22, 235–244.
32. Schindler, J. G., Dennhardt, R. & Simon, W. (1977), *Chimia* 31, 404–407.
33. Aziz, O., Schindler, J. G. & Dennhardt, R. (1978), *Biomed. Techn.* 23, 194–197.
34. Schindler, J. G., Stork, G. & Strüh, H.-J. (1978), *Z. Anal. Chem.* 292, 396–399.
35. Mueller, P. & Rudin, D. O. (1967), *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 26, 398–404.
36. Franklin, T. J. & Snow, G. A. (1973), *Biochemie antimikrobieller Wirkstoffe*. Übersetzt und bearbeitet von Goebel, W., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
37. Simon, W., Morf, W. E. & Meier, P. Ch. (1973), Specificity for Alkali and Alkaline Earth Cations of Synthetic and Natural Organic Complexing Agents in Membranes. In: *Structure and Bonding* 16, 113–160 (Dunitz, J. D., Hemmerich, P., Ibers, J. A., Jørgensen, C. K., Neilsen, J. B., Reinen, D. & Williams, R. J. P. eds.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
38. Dietrich, B., Lehn, J.-M. & Sauvage, J.-P. (1973), *Chemie in unserer Zeit* 7, 120–128.
39. Wipf, H.-K., Olivier, A. & Simon, W. (1970), *Helv. Chim. Acta*, 53, 1605–1608.
40. Johnson, C. K., Pinkerton, M. & Steinrauf, L. K., Persönliche Mitteilung. In: Franklin, T. J. & Snow, G. A. (1973), *Biochemie antimikrobieller Wirkstoffe*. Übersetzt und bearbeitet von Goebel, W., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 64.
41. Neupert-Laves, K. & Dobler, M. (1976), *Helv. Chim. Acta* 59, 614–623.
42. Schindler, J. G., Stork, G. & Strüh, H.-J. (1978), *Z. Anal. Chem.* 292, 391–395.
43. Wuhrmann, H.-R., Morf, W. E. & Simon, W. (1973), *Helv. Chim. Acta* 56, 1011–1028.
44. Kielland, J. (1937), *J. Am. Chem. Soc.* 59, 1675–1676.
45. Morf, W. E., Ammann, D. & Simon, W. (1974), *Chimia* 28, 65–67.
46. Nicolsky, B. P., Shultz, M. M., Belijustin, A. A. & Lev, A. A. (1967), Recent Developments in the Ion-Exchange Theory of the Glass Electrode and Its Application in the Chemistry of Glass. In: (Eisenman, G. ed.): *Glass Electrodes for Hydrogen*

- and Other Cations. Principles and Practice. M. Dekker, New York 174–222.
47. Haas, H. G. (1973), Parathyreoidea. In: Klinische Pathophysiologie (Siegenthaler, W. ed.) Georg Thieme Verlag Stuttgart, 306–315.
 48. List, F. W. (1967), Brit. J. Anästh. 39, 480.
 49. Winter, Ch., Fodor, L., Eschner, J. & Ahnefeld, F. W. (1973), Anästhesist 22, 227–231.
 50. Karlson, P. (1972), Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 36.
 51. Schindler, J. G. & Riemann, W. (1977), Elektrochemische Multimeßsysteme für Physiologie und Medizin. Koordinierte Forschung des Institutes für Angewandte Physiologie der Philipps-Universität Marburg/Lahn und der Dr. E. Fresenius Chemisch-pharmazeutische Industrie KG Apparatebau KG in Bad Homburg v.d.H.
 52. Schindler, J. G., Schindler, R. G. & Aziz, O. (1978), J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 16, 441–445.
 53. Sailer, D., Berg, G. & Matzkies, F. (1974), Biomed. Techn. 19, 134–137.
 54. Schindler, J. G., Mönnich, A., Riemann, W. & Braun, H. E. (1977), Biomed. Techn. 22, 209–211.
 55. Schindler, J. G., Schindler, R. G. & Aziz, O. (1978), J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 16, 441–445.
 56. Schindler, J. G., Riemann, W., Sailer, D., Berg, G. & Schäl, W. (1977), J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 15, 709–713.
 57. Koryta, J. (1975), Ion-selective electrodes. Cambridge University Press, Cambridge, London, New York, Melbourne.

Dr. Dr. J. G. Schindler
Medizinisches Zentrum für Theoretische Medizin
Institut für Angewandte Physiologie
Philipps-Universität
Lahnberge
D-3550 Marburg/Lahn 1

Prof. Dr. G. Stork
Fachbereich Chemie
Philipps-Universität
Postfach 1929
D-3550 Marburg/Lahn 1

Prof. Dr. R. Dennhardt
Anästhesie-Zentrum
Philipps-Universität
Robert-Koch-Straße 8
D-3550 Marburg/Lahn 1

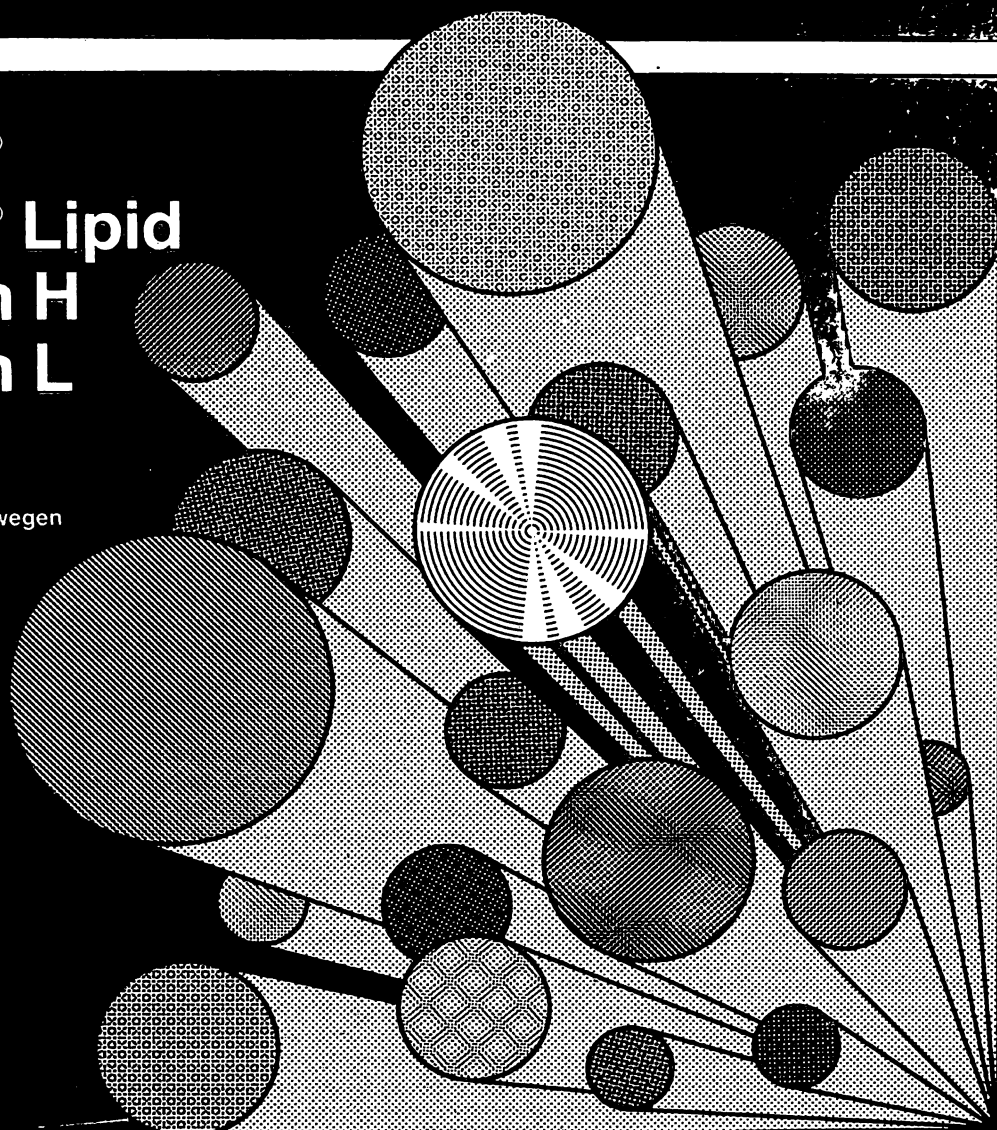
Dr. W. Schäl
H.-E. Braun
K.-D. Karaschinski
W. Schmid
Dr. E. Fresenius KG
Forschungsstelle Marburg/Lahn
Schlosserstraße 12
D-3550 Marburg/Lahn 1

Erhöhen Sie Ihre Sicherheit:

Kontrollseren

erionorm®
erionorm® Lipid
athonorm H
athonorm L
utonorm

Warenzeichen der Firma
Egegaard & Co. A/S, Oslo/Norwegen



Die zur Herstellung verwendeten Seren stammen von gesunden Tieren.
Als besondere Vorsichtsmaßnahme werden alle Chargen
zusätzlich radio-immunologisch auf Australia-Antigen geprüft.
Es besteht also kein Infektionsrisiko im Labor.

Die Kontrollseren sind nicht dialysiert.
Proteine, Spurenelemente und Polypeptide sind also enthalten.
Damit ist sichergestellt, daß Kontrolle und Proben
unter den gleichen Bedingungen analysiert werden.

Stabilisatoren oder andere Fremdsbstanzen sind nicht zugefügt.

Bitte fordern Sie ausführliche Unterlagen an.

E. Merck
Frankfurter Straße 250

Diagnostica MERCK

Microlab-Klasse

Der neue Microlab M ist ein programmierbarer, mikroprozessorgesteuerter Dilutor/Dispensor mit integriertem Ventil. Er bietet die komfortable Lösung für nahezu alle im klinischen Laboratorium vorkommenden Dosier- und Verdünnungsaufgaben.

Wie die erfolgreiche, mikroprozessorgesteuerte Handpipette, Microlab P von HAMILTON, arbeitet auch der Microlab M genau, schnell und mit höchster Reproduzierbarkeit.

Verlangen Sie ausführliche Informationen dieser HAMILTON-Neuentwicklung oder eine Demonstration in Ihrem Laboratorium. Bei Hamilton Bonaduz AG, CH-7402 Bonaduz, Schweiz oder direkt bei unserer Niederlassung in Deutschland.

HAMILTON
Switzerland



HAMILTON DEUTSCHLAND GMBH

D-6100 Darmstadt, Postfach 110427, Otto-Rohm-Str. 74, Tel. (06151) 85085/86, Telex 419684